

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos de la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el fluconazol, las conclusiones científicas son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre los efectos adversos durante el embarazo procedentes de la bibliografía científica y de los estudios de casos, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre el fluconazol y los efectos adversos durante el embarazo es al menos una posibilidad razonable. Por ello, el PRAC concluye que la información sobre los productos que contienen fluconazol debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh ha mostrado su conformidad con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el fluconazol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) fluconazol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

- Sección 4.6

Debe modificarse la información relativa a los riesgos del producto cuando se utiliza durante el embarazo, de modo que en la sección se indique lo siguiente:

Mujeres en edad fértil

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Después del tratamiento con una dosis única, se recomienda un período de reposo farmacológico de una semana (que corresponde a 5-6 semividas) antes de que la paciente se quede embarazada (ver sección 5.2).

Para ciclos de tratamiento más largos, puede considerarse el uso de métodos anticonceptivos, según proceda, en las mujeres en edad fértil durante todo el período de tratamiento y durante una semana después de la última dosis.

Embarazo

Un estudio observacional ha indicado **Los estudios observacionales indican** un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer **y/o el segundo** trimestre **en comparación con las mujeres no tratadas con fluconazol o las tratadas con azoles tópicos durante el mismo periodo.**

Los datos de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulada de ≤ 150 mg de fluconazol, administrada en el primer trimestre, no muestran un aumento en el riesgo general de anomalías en el feto. En un gran estudio de cohortes observacional, la exposición a fluconazol oral durante el primer trimestre se relacionó con un pequeño aumento del riesgo de anomalías musculoesqueléticas, que corresponde a aproximadamente un caso adicional por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas ≤ 450 mg en comparación con las mujeres tratadas con azoles tópicos y a aproximadamente cuatro casos adicionales por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas superiores a 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue 1,29 (IC del 95 %: 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral y 1,98 (IC del 95 %: 1,23 a 3,17) para dosis superiores a 450 mg de fluconazol.

~~Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante tres meses o más con dosis altas (400-800 mg al día) de fluconazol debido a la coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no está clara.~~

Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas con el uso de fluconazol durante el embarazo proporcionan resultados contradictorios. Sin embargo, un metaanálisis de 5 estudios observacionales en los que participaron varios miles de mujeres embarazadas expuestas a fluconazol durante el primer trimestre revela un riesgo de malformaciones cardíacas entre 1,8 y 2 veces mayor en comparación con las mujeres que no usaron fluconazol o usaron azoles tópicos.

Los informes de casos describen un patrón de anomalías congénitas entre los lactantes cuyas madres recibieron una dosis alta (entre 400 y 800 mg/día) de fluconazol en el embarazo durante tres meses o más, en el tratamiento de la coccidioidomicosis. Las anomalías congénitas observadas en estos lactantes comprenden braquicefalia, orejas displásicas, fontanelas anteriores gigantes, fémur arqueado y sinostosis humero-radial. La relación causal entre el uso de fluconazol y estas anomalías congénitas es incierta.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Antes de quedarse embarazada, se recomienda un período de reposo farmacológico de aproximadamente una semana (que corresponde a 5-6 semividas) después de una dosis única o la suspensión del tratamiento (ver sección 5.2).

Durante el embarazo no debe utilizarse fluconazol en dosis habitual y tratamientos a corto plazo a menos que sea claramente necesario.

Durante el embarazo no debe utilizarse fluconazol a dosis altas y/o en regímenes prolongados, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

Prospecto

- Sección 2

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está planeando quedarse embarazada, se recomienda que espere una semana después de una dosis única de fluconazol antes de quedarse embarazada.

Para ciclos de tratamiento con fluconazol más largos, consulte a su médico sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento, cuyo uso deberá mantenerse durante una semana después de la última dosis.

No debe tomar fluconazol si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o de dar el pecho, a menos que su médico se lo haya indicado. Si se queda embarazada mientras toma este medicamento o en el plazo de una semana tras la dosis más reciente, consulte a su médico.

Fluconazol tomado durante el primer **o el segundo** trimestre del embarazo puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo. Fluconazol ~~tomado en dosis bajas~~ durante el primer trimestre puede aumentar ~~ligeramente~~ el riesgo de que un bebé nazca con anomalías congénitas que afecten **al corazón**, a los huesos y/o músculos.

Se han notificado casos de bebés nacidos con anomalías congénitas que afectan al cráneo, los oídos y los huesos del muslo y del codo en mujeres tratadas durante tres meses o más con dosis altas (400-800 mg diarios) de fluconazol por coccidioidomicosis. La relación entre el fluconazol y estos casos no está clara.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de noviembre de 2023
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	24 de diciembre de 2023
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	22 de febrero de 2024